

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POLICLINIQUE DE MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR : PROF. E. MARTIN

**« Fonctions rénales
dans la
glomerulosclérose intercapillaire
de Kimmelstiel-Wilson »**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Ali Farpour

DE

CHIRAZ (Iran)

THÈSE No 2347

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POLICLINIQUE DE MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR : PROF. E. MARTIN

**« Fonctions rénales
dans la
glomerulosclérose intercapillaire
de Kimmelstiel-Wilson »**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Ali Farpour

DE

CHIRAZ (Iran)

THÈSE No 2347



GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1956

*La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur
E. Martin, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.
Genève, le 19 décembre 1955.*

Le doyen : Fernand CHATILLON.

Thèse N° 2347.

A mes parents

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à M. le Professeur Eric Martin qui a bien voulu accepter la direction de ce travail.

Toute notre reconnaissance, et nos plus sincères remerciements vont à M. le Docteur Edmond Berthoud pour l'honneur qu'il nous a fait et l'intérêt qu'il nous a porté pendant toute l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

C'est en 1936 que les américains KIMMELSTIEL et WILSON ont donné la première description de la glomérulosclérose intercapillaire des diabétiques ; certes de telles lésions glomérulaires avaient déjà été observées par différents histologistes ; le grand mérite des auteurs américains est d'avoir établi une relation entre cette image anatomique et un syndrome clinique caractérisé par l'association d'un diabète et d'une insuffisance rénale avec albuminurie, oedèmes et hypertension artérielle.

Depuis lors de nombreux travaux, issus de diverses parties du monde, sont venus confirmer la découverte de KIMMELSTIEL et WILSON. Ils n'ont cependant pu apporter de solution à tous les problèmes posés par cette curieuse néphropathie ; les critères — tant anatomiques que cliniques — permettant de poser le diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire sont en particulier l'objet d'opinions contradictoires.

Au point de vue histologique tout d'abord, les limites de la glomérulosclérose intercapillaire sont difficiles à déterminer. KIMMELSTIEL et WILSON ont décrit une hyalinose du mésangium glomérulaire, qui prend les formes de boules ou de coiffes ; ces formations, de grosseur variable, peuvent se juxtaposer dans le même glomérule et lui donner un aspect de grappe de raisin. Dans les cas avancés, presque tous les glomérules sont altérés ; mais dans la période initiale de la maladie, les glomérules sains voisinent avec les glomérules hyalinisés et une première difficulté d'ordre quantitatif surgit : à partir de quelle expansion du processus peut-on parler de néphropathie de KIMMELSTIEL-WILSON ? Suffit-il d'apercevoir une ou deux boules hyalines ou faut-il qu'une proportion importante des glomérules soient lésés ?

La deuxième difficulté diagnostique concerne la qualité des boules hyalines. ALLEN en particulier a insisté sur l'existence de formations analogues dans différentes affections : néphrose amyloïde, lupus érythémateux, etc., et dans une forme particulière de glomérulonéphrite chronique : la glomérulonéphrite pseudo-lobulaire. Si les affinités tinctoriales particulières de la substance amyloïde, si le contexte anatomique du lupus érythémateux ou de l'endocardite septique permettent d'écarter facilement ces premiers diagnostics, il n'en est pas de même de la glomérulonéphrite pseudo-lobulaire ; seules certaines

imprégnations argentiques sont peut-être capables de mettre en évidence une structure lamellaire des boules de la néphropathie diabétique, qui n'existerait pas dans la glomérulonéphrite pseudo-lobulaire.

Il est enfin des circonstances où le diagnostic histologique revêt des difficultés accrues ; les formations nodulaires sont en effet souvent accompagnées d'une hyalinose en bandes de la membrane basillaire des capillaires ; que faut-il penser de la présence unique de ces bandes hyalines, sans boules. De nombreux auteurs, avec BELL, parlent alors de la forme diffuse de la glomérulosclérose intercapillaire, qu'ils considèrent comme un stade initial, précédant les lésions du type nodulaire ; mais cette opinion n'est pas partagée par tous et elle est certainement à l'origine de nombreuses erreurs de diagnostic.

Il est moins aisé encore de poser le diagnostic clinique de néphropathie de KIMMELSTIEL-WILSON. Souvent la présomption formulée du vivant du malade ne se trouve pas confirmée à l'autopsie ; tantôt l'examen anatomique met en évidence une glomérulosclérose typique alors que le tableau clinique était assez fruste, tantôt il ne décèle pas l'hyalinose en boules que laissaient attendre les symptômes et signes manifestés par le malade.

De nombreux auteurs ont cherché à préciser les caractères des éléments fondamentaux du syndrome de la glomérulosclérose intercapillaire.

Le diabète est quasi constant, mais sa gravité est fort variable ; chez les personnes âgées, il s'agit le plus souvent d'un diabète léger, facilement équilibré avec peu ou pas d'insuline ; parfois même la perturbation du métabolisme des hydrates de carbone a disparu lorsque le syndrome néphrotique fait son apparition (MARTIN et ALPHONSE ; ZUBROD, EVERSOLE et DANA). Chez les jeunes au contraire, le diabète est fréquemment sévère et les lésions typiques de la glomérulosclérose ont été parfois retrouvées chez des sujets décédés d'un coma diabétique.

Il semble que la durée du diabète joue un rôle important ; celui-ci évolue habituellement depuis 12 à 15 ans avant que survienne la néphropathie.

La qualité du traitement est également déterminante. MANN et GOLDNER, par exemple, affirment ne pas connaître de diabète juvénile mal contrôlé qui ait échappé à cette complication.

L'albuminurie est pour ROBERTSON, GRAY et BAYNES le signe le plus constant de la néphropathie de KIMMELSTIEL-WILSON. MANN et GARDNER l'ont également trouvée, oscillant entre 3 et 10 gr/lit, dans la totalité de leurs cas. BELL la considère comme plus importante chez les sujets âgés que chez les jeunes.

L'hypertension, si fréquente chez les diabétiques, est aussi un élément constant du tableau clinique ; chez les sujets âgés, il s'agit habi-

tuellement d'une hypertension de degré modéré, bien tolérée ; chez les jeunes, la pression atteint des chiffres élevés, surtout pour la diastolique, et prend parfois l'aspect d'une hypertension maligne.

Les oedèmes se voient dans les deux tiers des cas et paraissent être un signe plutôt tardif de la néphropathie. Il en est de même de l'urémie, qui caractérise la période terminale de l'affection.

L'existence d'une *rétinopathie diabétique* a aussi une grande importance diagnostique, car elle fait rarement défaut dans les gloméruloscléroses intercapillaires. ASTHON FRIEDENWALD n'ont jamais observé de lésions rénales du type KIMMELSTIEL-WILSON sans altérations diabétiques du fond de l'œil ; DANA a décelé la rétinite caractéristique dans les 90 % de ses 57 cas de hyalinose glomérulaire. BECKER et ses collaborateurs pensent que les lésions rénales et rétiniennes doivent être considérées comme des manifestations du même processus vasculaire pathologique.

Plusieurs auteurs se sont demandés si certains tests de laboratoire pouvaient appuyer une présomption de glomérulosclérose intercapillaire avant que le tableau clinique soit entièrement réalisé. Leurs études ont surtout porté sur :

1) l'analyse des protides sériques :

L'hypoprotidémie est classique dans le syndrome de KIMMELSTIEL-WILSON, mais, selon MANN et GARDNER, elle apparaît tardivement. LEWIS, puis RIFKIN, LEITER et BERKMAN ont pratiqué des analyses électrophorétiques du sérum de sujets suspects de glomérulosclérose intercapillaire ; ils ont retrouvé avec constance une baisse du taux des albumines, avec augmentation de celui des globulines, portant essentiellement sur la fraction alpha 2. Quant à l'urine, elle contient surtout de l'albumine et de la globuline alpha 1.

2) l'analyse des lipides sériques :

L'élévation du taux de cholestérol sanguin est habituelle dans le syndrome de KIMMELSTIEL ; RIFKIN et ses collaborateurs ont observé dans le 50 % de leurs malades une cholestérolémie supérieure à 2,50 gr/lit., atteignant même le chiffre de 9,3 chez un sujet qui présentait une néphropathie diabétique très avancée. Il ne semble toutefois pas que la perturbation du métabolisme du cholestérol soit un signe précoce dans l'affection rénale.

MOINAT et SCHEIDEGGER, dans une récente étude, ont montré, par la coloration des lipides après électrophorèse sur papier, qu'une augmentation de la fraction beta des lipoprotéines est fréquente chez les diabétiques suspects de glomérulosclérose intercapillaire et que la fiche réticulo-endothéliale est habituellement pathologique, dans le sens d'une déviation de la courbe vers les pH acides.

3) *la recherche des corps biréfringents dans les urines :*

La présence de corps biréfringents dans les urines des diabétiques paraît représenter un signe important de la néphropathie de KIM-MELSTIEL-WILSON. RIFKIN, LEITER et BERKMAN l'ont mise en évidence dans l'urine de 40 sujets sur 44 suspects de cette complication ; ils estiment que ces corps sont absents en cas d'artérioclérose ou d'hypertension simple chez les diabétiques ; cependant on peut les trouver dans d'autres affections rénales, telles que glomérulonéphrite ou pyélonéphrite chroniques.

Ces différents tests de laboratoire sont donc une aide précieuse pour appuyer une présomption clinique de glomérulosclérose inter-capillaire ; ils ont cependant l'inconvénient de n'apporter qu'assez tardivement des renseignements décisifs.

Nous nous sommes demandés si l'exploration précise des fonctions rénales, qui, par la méthode des clearances, permet de distinguer les altérations glomérulaires et tubulaires, donnerait la possibilité de poser un diagnostic plus précoce de cette complication rénale si particulière des diabétiques.

Applications de la méthode des clearances à l'étude du rein diabétique

Généralités :

En 1926 VAN SLYKE a introduit dans la terminologie médicale le terme de clearance, qu'il a défini comme la quantité virtuelle de plasma épurée d'une substance donnée dans l'unité de temps. Cette notion a connu un grand succès, particulièrement depuis les travaux de HOMER W. SMITH (1934), de SMITH, GOLDRING et CHASIS (1938), qui ont montré qu'en étudiant l'élimination des substances variées on peut distinguer les fonctions glomérulaires et tubulaires des reins.

Nous rappellerons sommairement que les principaux renseignements fournis par ces méthodes d'examen sont :

- 1) la valeur de la filtration glomérulaire, donnée par la clearance de l'inuline, du mannitol ou du thiosulfate de sodium (C_I , C_M ou C_T).
- 2) le taux de l'excrétion tubulaire, mesuré par la clearance du diodrast ou du para-amino-hippurate de sodium (C_D ou C_{PAH}); cette valeur correspond au flux plasmatique rénal — c'est-à-dire à la quantité de plasma qui traverse l'organe dans l'unité de temps — lorsque l'intégrité fonctionnelle des tubes est conservée.
- 3) la capacité maximum d'excrétion tubulaire (Tm_D ou Tm_{PAH}), calculée par l'élimination du diodrast ou du para-amino-hippurate de sodium, à concentration plasmatique élevée.
- 4) la capacité maximum de réabsorption tubulaire (Tm_G), fournie par l'estimation de l'élimination urinaire du glucose, après élévation du taux de la glycémie.

Des significations différentes ont été attribuées aux rapports entre ces valeurs ; le plus employé est la « filtration-fraction », donné par le rapport entre la clearance glomérulaire et la clearance tubulaire, par exemple C_T/C_{PAH} .

Les modalités techniques de cette méthode d'examen seront expliquées ultérieurement dans le chapitre réservé à nos recherches personnelles.

Plusieurs auteurs ont déjà exploré par l'épreuve des clearances les fonctions rénales d'un certain nombre de sujets diabétiques, pour lesquels le diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire de KIMMELSTIEL-WILSON était présumé ; dans quelques cas, il a été ultérieurement confirmé par l'autopsie ou la biopsie. Nous donnerons brièvement leurs résultats avant d'exposer les nôtres.

Les fonctions rénales dans la glomérulosclérose intercapillaire

Dans une série de 44 malades, chez lesquels le diagnostic clinique de glomérulosclérose intercapillaire avait été présumé, H. RIFKIN, L. LEITER et J. BERKMAN ont trouvé dans plus de la moitié des cas une clearance de l'urée fortement abaissée. Ils ont pratiqué chez trois patients les clearances de l'INULINE et du P.A.H. indiquant la filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal ; ils donnent les résultats d'un malade seulement, qui avait un taux de filtration glomérulaire égal à 52 (au lieu de 110-130), et un flux plasmatique rénal de 226 (au lieu de 500-700) ; la filtration fraction était augmentée de 23 %.

J. A. ROBERTSON, C. H. GRAY et A. H. BAYNES ont examiné 10 sujets diabétiques, suspects de glomérulosclérose intercapillaire. Pour la clearance d'INULINE, c'est-à-dire la filtration glomérulaire, ils ont obtenu des chiffres très divers puisqu'ils varient de 4,5 c.c. à 135 c.c. Le résultat est plus ou moins en fonction de la rétention sanguine de l'urée ; le chiffre le plus élevé de 2,46 gr./litre correspond en effet à la clearance d'INULINE de 4,5 c.c. et l'urémie la moins élevée de 0,45 gr./litre à la clearance d'INULINE de 132 c.c. Mais cette relation n'existe pas d'une manière absolue. Dans les expériences de ces auteurs, la clearance du P.A.H. est aussi très variable, puisqu'elle passe du chiffre normal de 606 à la valeur très basse de 16. D'une manière générale elle s'abaisse proportionnellement à la réduction de la clearance de l'INULINE, et souvent plus qu'elle. Il en résulte que la filtration-fraction ou rapport « Clearance Inuline / Clearance P.A.H. » est entre 0,17 et 0,23, qui sont les limites normales, chez les sujets 3, 4, 5 et 9 du tableau suivant et plus élevée chez les autres malades. Quant aux valeurs de l'excrétion tubulaire maximum (Tm P.A.H.) et de la réabsorption tubulaire maximum, elles sont réduites de façon à peu près parallèle aux clearances de l'Inuline et du P.A.H.

**Résultats des fonctions rénales chez 10 cas suspects
de glomérulosclérose intercapillaire
(d'après ROBETSON et coll.)**

No	Urée sanguine gr./litre	Clearance Inuline c. c.	Clearance P. A. H. c. c.	Filtration fraction	Tm P. A. H.	Tm glucose
1.	0,45	135,5	606	0,224	72	319
2.	0,58	70	273	0,256	30,2	179
3.	0,48	57,5	388	0,170	44,5	164
4.	1,12	40	255	0,175	273	92
5.	0,53	35,5	189	0,187	60,3	127,6
6.	0,85	31,8	133	0,239	—	—
7.	0,98	20,8	85,1	0,244	5	32,8
8.	0,84	19,8	71,2	0,278	13,8	26
9.	1,26	18,8	99,5	0,189	11,8	39,2
10.	2,47	4,51	16,4	0,272	1,96	8,6

Parmi ces 10 sujets, 5 sont décédés et l'autopsie a confirmé le diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire chez deux d'entre eux (Nos 7 et 8). Les sujets Nos 6 et 10 sont morts, mais l'autopsie n'a pas été pratiquée. Le sujet N° 4 est mort et à l'autopsie on a observé une artériosclérose intense des reins, mais pas de glomérulosclérose intercapillaire. Les autres sujets sont encore en vie. En tout cas les sujets Nos 7 et 8, dont l'autopsie a confirmé la lésion glomérulosclérotique, donnent des valeurs très voisines : une clearance d'Inuline et de P.A.H. très basse (20,8 et 19,8 pour la clearance d'Inuline et 85,1 et 71,2 pour la clearance de P.A.H.). La filtration-fraction est donc plus élevée que la normale chez ces deux sujets ; J. A. ROBERTSON considère cette formule comme typique du syndrome de KIMMELSTIEL-WILSON.

De leur côté, C. BRUN, H. GORARSEN, T. HILDERN et IVERSEN ont cherché à mettre en évidence une relation entre les différents tests fonctionnels et l'état anatomique du rein exploré par ponction biopsique. Leurs expériences portent sur 10 sujets qui ont subi les tests complets.

Résultat des biopsies : Une hyalinisation diffuse des glomérules du type KIMMELSTIEL-WILSON a été trouvée dans 9 cas sur 10,

chez 5 d'entre eux (1-5) les lésions glomérulaires sont exclusivement diffuses, chez les 4 autres (6-9) elles sont diffuses et nodulaires. La prédominance nodulaire est importante chez deux de ces derniers (8 et 9). Chez le sujet N° 10, les glomérules étaient complètement hyalinisés, de sorte qu'on ne pouvait pas affirmer l'existence d'une glomérulosclérose du type intercapillaire.

Résultats des tests de fonction rénale : Ces auteurs ont observé une diminution générale des différentes valeurs (filtration glomérulaire, flux plasmatique rénal, excrétion et réabsorption tubulaire) dans la plupart des cas. Cependant 2 sujets (N°s 1 et 3), atteints d'une hyalinose diffuse, dont on ne nous dit pas l'intensité, ont des clearances presque normales, seule la filtration glomérulaire y est légèrement diminuée ; chez une troisième personne (N° 2), la clearance de l'Inuline est conservée à 83, alors que le flux plasmatique rénal est déjà réduite à 369. Chez tous les autres, l'insuffisance fonctionnelle est très marquée, tant de côté glomérulaire que tubulaire. Les valeurs sont égales ou inférieures à la moitié des chiffres normaux.

Cette réduction est à peu près parallèle pour les deux clearances, ce qui se traduit par une filtration-fraction parfaitement respectée.

Il faut remarquer que les sujets chez lesquels la biopsie a mis en évidence des lésions glomérulaires de type nodulaire, ont tous une filtration-fraction dans la limite supérieure de la normale.

Biopsies et différents tests de fonction rénale d'après Brun, Gorarsen, Hildern et Iversen

No et sexe	Urée Sg.	Clea. Inuline		Clea. Urée	Clea. P. A. H.	Tm P. A. H.	Filtration Fraction	Clea. Inul.	Tm P. A. H.			Clea. Créatinine	Lésion Diffuse et Nodulaire
									Clea. P. A. H.	Clea. P. A. H.	Tm P. A. H.		
1, F	0,17	91	63	506	—	—	0,180	—	—	—	79	—	+ D
2, F	0,24	83	48	369	62,7	—	0,210	1,32	6,7	69	—	—	+ D
3, F	0,32	108	35	654	57,4	—	0,165	1,88	11,4	73	—	—	+ D
4, M	0,41	26	17	163	17,7	—	0,157	1,45	9,2	36	—	—	++ D
5, F	0,61	56	27	289	33,1	—	0,193	1,69	8,7	41	—	—	++ D
6, F	0,47	50	27	—	28	—	—	1,78	—	52	—	—	++ D & N
7, F	0,33	67	53	335	24,7	—	0,201	2,72	13,6	72	—	—	+ D & N
8, F	0,38	57	38	262	27,7	—	0,219	2,07	9,5	63	—	—	++ D & N
9, F	1,15	15	10	71	5,9	—	0,206	2,51	12,1	19	—	—	+ D & N
10, F	2,98	1	0,8	—	0,11	—	—	9,1	—	1,4	—	—	+++ D & N

Dans les travaux suivants, les tests fonctionnels ont été pratiqués chez des malades présentant le syndrome clinique de KIMMELSTIEL-WILSON, mais dont on ne connaît pas la confirmation anatomopathologique.

A.C. CORCORAN, R.D. TAYLOR, I.H. PAGE, ont examiné quatre diabétiques vraisemblablement atteints de glomérulosclérose intercapillaire. Chez ces 4 sujets ils trouvent une importante réduction de la filtration glomérulaire alors que le flux plasmatique rénal est normal chez deux d'entre eux et proportionnellement moins élevé chez les deux autres ; il en résulte une nette chute de la filtration-fraction dans ces cas. Ils ont trouvé par ailleurs une Tm Diodraste nettement réduite, donc le rapport « Flux sanguin rénal/Tm diodraste » s'élève ; ils l'interprètent en une augmentation du flux sanguin à travers de la partie de tissu rénal qui maintient sa fonction.

Fonctions rénales chez quatre malades de Corcoran, Taylor et Page

N ^o	Flux sanguin rénel	Flux plasmati. rénel	Filtration glomérulaire	Tm diodr.	Filtration fraction	F. S. R. Tm diodr.	Filtra glomér. Tm diodr.
1	1077	657	61	58	0,09	18,6	1,05
2	946	596	82	26	0,14	36	3,12
3	609	414	59	21	0,14	29	2,8
4	222	139	25	11	0,18	20	2,28

O. HOGEMAN a aussi examiné 12 cas de néphropathie diabétique ayant tous la symptomatologie de la glomérulosclérose intercapillaire, et il a comparé ses résultats avec les réponses obtenues chez les sujets sains ou diabétiques non compliqués. Comme les auteurs précédents il a observé une diminution de la fonction rénale en général, tandis que chez les diabétiques sans complication rénale, les différentes fonctions sont presque normales. HOGEMAN a surtout relevé une diminution de la clearance de l'Inuline plus prononcée que celle de la clearance du diodraste, c.-à-d. une réduction de la « Filatration fraction ».

Ainsi cet auteur aussi bien que Corcoran et ses collaborateurs, met l'accent sur la diminution de la filtration fraction dans la lésion de la glomérulosclérose intercapillaire.

HILDERN a aussi pratiqué quelques expériences sur 7 cas. Il a choisi la thiosulfate de Na pour la filtration glomérulaire et le diodraste pour la fonction tubulaire. Il a mesuré seulement la filtration glomérulaire et l'excrétion maximum (Tm diodraste), et il a observé une diminution presque égale pour ces deux fonctions. Il ne donne pas dans son travail les résultats du flux plasmatique rénal en chiffre, mais il prétend que ce dernier n'a pas été diminué au même degré que la filtration glomérulaire ; il en résulte que la filtration fraction est plus basse que normalement chez ses malades, c.-à-d. il confirme les données des auteurs précédents.

Résultats des expériences de Hildern sur sept cas

No	Conce. plasma. mgr./l		Clearance de thiosulfate Na		Tm diodraste		Filt. glomér.
	thiosulf. Na	diodraste	e. c./ minu.	% de normal	mgr./min.	% de normal	Tm diodraste
1	490	300	16	14	5,2	12	3,02
2	350	260	19	16	11,9	27	1,60
3	500	410	49	42	18,1	41	2,70
4	410	380	60	51	27,8	63	2,15
5	310	190	75	63	38,9	88	1,93
6	470	220	76	61	26,6	53	2,86
7	320	260	89	75	32,3	73	2,75

PORTSBORG PETERSEN et LUNDBACK ont trouvé dans les diabètes de longue durée (probablement compliqués de glomérulosclérose intercapillaire), une diminution tant de la filtration glomérulaire que de l'excrétion tubulaire ; et même parfois la réduction de cette dernière est plus marquée.

Chez 17 diabétiques atteints depuis plus de 15 ans, ils ont examiné la filtration glomérulaire par la clearance de Thiosulfate de sodium, et la réabsorption maximum de glucose. Dans cinq cas avec protéinurie et hypertension la filtration glomérulaire et Tm glucose étaient considérablement réduits, mais presque au même degré ; le reste des 17 cas, a donné une filtration glomérulaire presque normale ou très peu réduite, par contre chez la plupart des patients la Tm glucose était plus ou moins abaissée.

P. THERNOE a examiné 94 malades (30 hommes et 64 femmes) sur 733 diabétiques sans distinction. Il a déterminé la clearance

de diodraste et de l'urée. Les cas présentant une albuminurie permanente ont montré une diminution prononcée des clearances du diodraste et de l'urée, la diminution de deux clearances étant parallèle. Il a observé qu'en moyenne les cas n'ayant pas d'albuminurie, n'ont pas de diminution des clearances au moins jusqu'à 20 ans après le début de leur diabète. Dans les cas avec rétinite ou hypertension, la clearance de diodraste est diminuée, tandis que la clearance de l'urée ne se modifie pas sensiblement.

BUCHT, HAIJE, WERKO et LARS ont examiné 21 diabétiques avec différents degrés d'atteinte rénale. Ils ont pratiqué les clearances de l'Inuline, du P.A.H., de la créatinine, ainsi que la Tm glucose. Dans 9 cas l'excrétion de P.A.H. a été déterminée après cathétérisation de la veine rénale. Ils ont vu que l'excrétion du P.A.H. est autour de la normale si la clearance de l'Inuline est au-dessus de 40-50 c.c./min., mais qu'elle s'abaisse dans les cas où la clearance de l'Inuline est inférieure à ce chiffre. La filtration glomérulaire paraît donc atteinte de façon soit élective, soit prépondérante. Il existe en outre une diminution des Tm P.A.H. et Tm glucose parallèle à la réduction de la clearance d'Inuline.

Études personnelles

Au cours d'une étude systématique des fonctions rénales chez 80 diabétiques hospitalisés à la Clinique Médicale ou traités à la Polyclinique de Médecine, BERTHOUD a eu l'occasion d'examiner par la méthode des clearances 11 sujets chez lesquels le diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire était présumé — et, pour 6 d'entre eux, fut ultérieurement confirmé par l'autopsie.

1. METHODE :

Avant de donner les résultats de ses recherches, nous rappellerons les grandes lignes de la méthode employée pour cette étude ; elles ne diffèrent guère de la technique décrite par GOLDRING et CHASIS.

L'examen est pratiqué sur le sujet couché et à jeûn.

Afin de recueillir la totalité des urines émises pendant les périodes d'observation, une sonde molle, dont l'extrémité est percée de plusieurs orifices, est introduite dans la vessie et y est maintenue jusqu'à la fin de l'examen ; de plus chaque prélèvement d'urine est suivi de deux rinçages de la vessie, par 20 ou 50 cm³ de sérum physiologique ou d'eau distillée, puis par 20 ou 50 cm³ d'air, qui expulsent les dernières gouttes d'urine.

Dans le but de maintenir aussi constant que possible le taux sanguin des substances dont l'élimination rénale est explorée : Thiosulfate de sodium (T) et para-amino-hippurate de sodium (PAH), un goutte à goutte intra-veineux est mis en place à un bras et y restera pendant toute la durée de l'examen ; son flacon contient tout d'abord une solution à concentration élevée (4 à 6 cm³ de PAH à 20 % et 70 à 100 cm³ de T à 10 % dans 50 cm³ de sérum physiologique) qui s'écoulera en 15 à 20 minutes ; ensuite une seconde solution, à plus faible concentration (6 à 10 cm³ de PAH à 20 % et 50 à 70 cm³ de T à 10 % dans 300 cm³ de sérum physiologique) est administrée, en réglant le débit du goutte à goutte de façon à ce que 4 cm³ du liquide pénètrent par minute dans l'organisme. La variabilité des doses indiquées ci-dessus répond à la nécessité d'adapter la concentration des substances

injectées à la capacité fonctionnelle du rein ; les doses maxima sont administrées à un sujet normal ; elles sont réduites selon le degré présumé d'insuffisance rénale.

Il est nécessaire d'attendre 20 minutes, après le début de la seconde infusion, avant de commencer l'exploration proprement dite, afin que la constance des concentrations sanguines soit réalisée.

Après vidange et rinçage de la vessie débute la première période d'examen ; elle dure 20 à 30 minutes, mesurées exactement, et se termine de même par une vidange et un nouveau rinçage de la vessie ; la totalité des urines émises pendant cette période est soigneusement recueillie ; 2 minutes avant le milieu de la période d'exploration, une prise de sang est effectuée à une veine du bras qui ne reçoit pas le goutte à goutte.

On procède ainsi à 2 ou 3 périodes d'examen, dont les résultats sont habituellement concordants.

Les échantillons sanguins sont recueillis en tubes héparinés et immédiatement centrifugés et le plasma est séparé des globules rouges.

Les déterminations chimiques, dans le sang et dans les urines, sont effectuées, pour le thiosulfate de sodium, par la méthode de GILMAN et ses collaborateurs et pour la para-amino-hippurate de sodium, par la technique de BRETTON et MARSHALL.

Les valeurs des clearances sont calculées selon la formule $C = \frac{U \times V}{P}$

où C représente la clearance de la substance à examiner, U sa concentration dans l'urine, P son taux plasmatique et V le volume d'urine émis par minute.

2. OBSERVATIONS CLINIQUES :

Nous exposerons maintenant les observations cliniques des 6 sujets décédés de leur néphropathie diabétique ; pour 5 d'entre eux, le diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire a été confirmé par l'autopsie, tandis que la vérification anatomique n'a pu être obtenue dans le dernier cas.

Des 5 autres malades, encore en vie actuellement, qui présentent un syndrome de KIMMELSTIEL-WILSON typique, nous nous bornerons à donner un bref résumé des principaux renseignements cliniques.

Cas N° 1 : J. D. Une femme âgée de 70 ans entre dans le service en avril 1951 pour une ascite. Dès 1940 on avait découvert un diabète à la suite de démangeaisons, de polyurie et de prurit vulvaire. Elle avait été traitée pendant 3 mois par le régime seul, sans Insuline. Puis n'ayant plus de symptôme de diabète, elle avait repris une alimentation normale. Rechute de diabète en 1946, se manifestant par une soif intense, de l'amaigrissement et de la polyphagie. Elle entre à ce mo-

ment dans un service de médecine avec une glycosurie de 60 gr. par 24 heures et une glycémie de 2,4 gr./litre. Pendant 3 semaines elle suit un régime diabétique et reçoit 2 fois 10 unités d'Insuline ordinaire par jour. Après 3 semaines le régime seul suffit et c'est ainsi qu'elle sort de l'hôpital. Elle ne consulte plus le médecin et ne suit plus strictement le régime jusqu'au début 1951, date de l'entrée dans le service pour l'ascite.

On constate alors une glycémie de 0,95 gr./litre, mais la courbe de l'hyperglycémie provoquée est prolongée, l'urée sanguine est normale à 0,36 gr./litre et des traces d'albumine sont présentes dans l'urine. Les protéines totales plasmatiques sont à 84 gr./litre, puis de 72 gr./litre avec index Albumine/globul. égal à 1,7. La pression artérielle est de 19/10 descendant vers la fin de séjour à 16/8.

L'épreuve fonctionnelle rénale a montré une énorme diminution de fonction glomérulaire et tubulaire, en effet la clearance de l'Hypo-sulfite de Sodium est à 28,5 c.c. au lieu de 110-130, le chiffre normal ; et la clearance du P.A.H. est à 175,2 au lieu de 500-700. Après un séjour de 6 semaines la malade quitte l'hôpital. Elle rentre dans le service en juillet 1951 en raison de son ascite récidivante, due à une cirrhose alcoolique, et elle souffre en même temps de tuberculose pulmonaire et la polynévrite alcoolique.

A ce moment les protéines plasmatiques sont à 70 gr./litre, mais avec 23 gr. d'albumine et 47 gr. de globuline, c.-à-d. un index Alb./Glob. = 0,5.

L'urémie est de 0,60 gr. et la pression artérielle à 17/9 et pendant ce temps la glycémie était à 0,80 à 0,95 gr./litre.

La malade meurt en coma, probablement par oedème cérébral.

AUTOPSIE : *Rein*, Microscopiquement le rein a montré une artériolosclérose avec quelques images de Kimmelstiel-Wilson, souvent difficile à distinguer de l'artériolosclérose, mais cependant quelques glomérules ont montré les boules hyalines qui étaient situées en dehors de toute cicatrice vasculaire.

Pancréas : Le pancréas a montré une *lipomatose et une hyalinose* des îlots de Langerhans.

Cas N° II : A. M. Une femme de 61 ans, entre dans le service en Janvier 1949 à la suite d'une broncho-pneumonie. Son diabète, connu depuis 1929, est assez bien contrôlé, sans insuline et avec un régime plus ou moins bien suivi. Elle commence au début de 1949 une cataracte bilatérale.

A l'entrée l'urée sanguine est à 0,30 gr./l., mais la glycémie à 2,55 gr./l., qui pendant le séjour, par le régime de 150 gr. d'Hydrate de Carbone/jour, descend à 1,59. On constate chez elle une albuminurie (+). Les protides plasmatiques sont à 72 gr./l. et le cholestérol

à 2 gr./litre. La pression artérielle de 18/9 à l'entrée descend à 15/8 par la suite. L'examen ophtalmologique ne montre pas de changement de fond d'œil, et on ne fait aucun examen des fonctions rénales. La malade sort de la clinique en février 1949, et continue son régime sans Insuline.

A la fin de janvier 1952 la malade élargit son régime diabétique, et en même temps elle se plaint d'une forte baisse de la vue. Elle fait aussi un infarctus de myocarde, et en avril 1952, à la suite d'un deuxième infarctus elle entre dans le service.

On constate une urémie de 2 gr./l. montant ensuite à 2,87 gr. et la glycémie à l'entrée est à 3,70 gr./litre montant ensuite à 5 gr./l., une albuminurie de 5 gr./litre et une glycosurie de 4 gr./litre. On lui donne un régime strict de 150 gr. d'H.C. avec deux fois 20 unités d'Insuline par jour. L'urémie monte régulièrement ainsi que la glycémie qui arrive à 5,80 gr./litre, on lui donne alors 100 unités d'Insuline. La diurèse est très faible à 150-300 c.c. les protéines plasmatiques sont de 72 gr./l., avec un rapport Alb./Glob. à 1,3 et la cholestérol est à 2,10 gr./litre.

L'albuminurie reste à 5 gr. mais la glycémie descend et reste régulière, entre 1,5 et 2 gr./litre et la glycosurie disparaît.

A l'examen ophtalmoscopiques on voit une rétinopathie purement diabétique avec quelques hémorragie de différentes tailles.

L'épreuve fonctionnelle du rein montre une clearance de l'Hypo-sulfite de Sodium à 25 c.c. et la clearance du P.A.H. est seulement 89, donc on voit une forte diminution de la fonction glomérulaire et atteinte massive de la fonction tubulaire.

La malade allait apparemment mieux, mais brusquement elle ressent une céphalée intense, entre dans le coma et meurt quelques minutes plus tard.

AUTOPSIE : Infarctus anciens et récents de myocarde, thrombose pulmonaire, etc.

Rein : de grandeur normale, capsule fibreuse se détachant bien et donnant une surface finement granuleuse avec des petites cicatrices, pâle, un peu jaunâtre. A la coupe, la corticale est normale, d'épaisseur régulière.

Microscopiquement on voit de nombreux glomérules hyalinisés par la confluence des boules. Forte hyalinose des artérioles juxtaglomérulaires. Sclérose interstitielle de la corticale et forte sclérose de la médullaire.

Diagnostic : Artériolosclérose et glomérulosclérose intercapillaire de type : Kimmelstiel-Wilson.

Cas N° III : M. T. Femme de 51 ans chez qui le diabète a été diagnostiqué depuis 1942 à la suite d'un amaigrissement de 25 kg. et d'une

polydipsie ; elle avait été mise à un régime diabétique qu'elle suivait plus ou moins. A la suite de l'infection d'un orteil en 1949, l'aggravation de diabète nécessite l'administration d'Insuline à faible dose pendant deux mois. Abaissement de la vision dès janvier 1950 ; une Hypertension est constatée en novembre 1950. En juillet 1951 l'Insuline est reprise à raison de 25 unités/jour.

La patiente entre dans le service en octobre 1951, avec une pression artérielle de 22/10 descendant par la suite à 16,5/8. La glycémie, avec le régime de 150 gr. d'H.C. avec 1800 calories/jour oscille entre 1-1,6 le matin à jeun, 1,4-2 à 11 h. et 1,6-2,5 à 17 heures. La glycosurie varie de 11 à 23 gr./jour, l'albuminurie de 2 gr. à 5 gr./litre. L'urée sanguine est de 0,25 gr. pendant tout le séjour ; pas de corps biréfringents dans l'urine, pas d'oedème. Les protides plasmatiques sont à 69 gr./litre, le cholestérol est augmenté à 3,20 gr./litre puis descend à 2,40 gr./l.

L'épreuve fonctionnelle des reins a montré une clearance de l'Hypo-sulfite de Sodium à 55 c.c. et la clearance du P.A.H. à 534, c.-à-d. une atteinte élective de la filtration glomérulaire, et sans altération de la fonction tubulaire.

Le fond d'œil montre une rétinopathie diabétique et hypertensive, avec multiples foyers hémorragiques et exsudatifs.

Vu le diabète, l'hypertension et l'albuminurie, on pose le diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire et la malade sort de l'hôpital en novembre 1951. Elle rentre dans le service en avril 1952 après plusieurs crises de perte de connaissance et avec un oedème important des membres et de la face. Dès mars 1952 elle avait reçu de nouveau 15 unités d'Insuline le matin. La pression artérielle à l'entrée est 23,5/14,5.

La vision est très déficiente. L'albuminurie est toujours très importante. On lui donne un régime riche en protéines. L'urée sanguine de 0,25 à l'entrée augmente graduellement et monte à 0,60 gr. à la fin avril et 0,87 le 8 mai 1952. La glycémie augmente de 1,41 à 2,21. Les protéines totales sont à 61 gr./litre avec une inversion de rapport Alb./Glob. au début 0,66 montant à 1,00 par la suite. La cholestérolémie très élevée de 4,25, descend après à 2,90. Il n'y avait pas toujours de corps biréfringents dans l'urine, mais une albuminurie importante de 2 gr. à 7,5 gr./litre.

L'examen ophtalmoscopique montre la rétinopathie diabétique et hypertensive (papilles pâles avec artères très minces et tortueuses, hémorragie et foyers exsudatifs dans la région maculaire d.d.c.). A l'épreuve fonctionnelle des reins, la clearance de l'Hyposulfite de Sodium est à 31 c.c. et la clearance du P.A.H. à 226, donc une réduction massive de fonction glomérulaire et tubulaire.

La malade sort de l'hôpital le 24 mai 1952 pour aller dans une maison de repos. La réadmission de malade dans le service

est nécessaire le 11 juin 1952 ; en effet quelques jours après son départ de l'hôpital, elle avait présenté de nouveau une urée sanguine de 0,62 gr./l. et une glycémie de 2,01 gr./l. avec oedèmes.

La tension artérielle à l'entrée est de 18,5/9,5, l'urémie monte de 0,60 à 1,25 et puis 1,50 gr./litre, la glycémie oscille entre 1,60 et 2,20 gr./l., la cholestérolémie toujours augmentée à plus de 3 gr./l., avec une forte hypoprotéinémie de 55 gr./l., avec rapport Alb./Glob. proche de 1. L'albuminurie est de 5 gr./l. La diurèse diminue de plus en plus, l'hypoprotéinémie et l'oedème ne regressent pas. La malade tombe dans un état de subcoma et elle y reste pendant un mois. La mort survient par une broncho-pneumonie avec température de 39,5.

AUTOPSIE : Artériosclérose coronaire et fibrose de myocarde. Hypertrophie et dilatation cardiaque, etc.

Rein : Capsule lisse non épaissie, avec une surface finement granuleuse et pâle, les artères de petits calibres sont fortement sclérosées.

Microscopiquement on voit une forte artériolosclérose, par place quelques images de début de malignité. Nombreuses boules hyalines de type Kimmelstiel-Wilson.

Pancreas : Forte artériosclérose et fibrose des îlots de Langerhans.

Cas N° IV : U. B. Jeune fille de 26 ans dont la grand-mère paternelle était diabétique. On a découvert le diabète à l'âge de 13 ans à la suite de polyurie et de polydipsie, un diabète qui était au début bien équilibré avec le régime et 5 unités d'Insuline/jour. A 14 ans on passe à 40 unités d'Insuline ordinaire/jour, mais elle fait souvent des complications infectieuses jusqu'à l'âge de 22 ans. En décembre 1948, elle entre à l'hôpital avec une glycémie dérégulée et une pyélite probable, avec température de 40. A ce moment, elle recevait 40 unités d'Insuline le matin et 40 unités le soir.

A l'entrée la pression artérielle était de 18/11, la glycémie très variable, entre 0,90 et 4 gr./litre. La glycosurie de 5 gr./l. Elle avait des traces d'albumine dans l'urine, et la réaction des corps cétoniques dans l'urine était positive. L'urée sanguine monte à 0,59 gr./l., mais redescend après. La cholestérolémie était à 2,5 gr. puis à 1,65 gr./litre. L'examen ophtalmoscopique montre une rétinopathie diabétique bilatérale et en même temps une choroidite ancienne et récente.

L'examen fonctionnel rénal fait avec la Phénol-Sulfone-Phtaléine (rouge rénal) montre une élimination de 40 % après la deuxième heure. On monte le taux d'insuline jusqu'à 100 unités/jour, 60 unités le matin et 40 le soir. A la sortie la malade avait un régime de 150 gr. d'H.C./jour avec 1500 calories.

Après ce premier séjour la malade part dans son pays, la Suède, pendant deux ans, jusqu'à 1950, et y fait 5 séjours hospitaliers, tous pour des troubles rénaux, par infection urinaire à colibacille, mais

jamais pour coma diabétique ; une fois elle a eu un précoma hypoglycémique avec glycémie de 0,40 gr./l.

Depuis 1950 elle avait 33 unités d'Insuline ordinaire le matin et 24 unités le soir. Elle entre dans le service le 26 mai 1951 avec l'urée sanguine de 0,57 qui monte à 1,78 et puis à 2,03 pour redescendre après à 0,52 gr./l. Il y avait une albuminurie de 4 gr./l. et la glycosurie de 7,8 gr./jour, la glycémie se stabilise autour de 1 gr./l. La pression sanguine monte à 20/13 avec un bruit de galop. La papille montre comme le séjour précédent une rétinopathie diabétique. Le rouge rénal (l'élimination de Phénol-Sulfone-Phtaléine) était de 20 % après la deuxième heure (40 % dans le séjour précédent), avec une atteinte massive de fonction glomérulaire et tubulaire ; la clearance de l'Hyposulfite de Sodium était à 19 c.c. et la clearance du P.A.H. à 127. On lui donne un régime large de 180 gr. d'H.C., 110 gr. graisse et 36 gr. de protéine ; ainsi on maintient les protéines plasmatiques à 75 gr./litre avec rapport Alb./Glob. de 1,1. La malade sort de l'hôpital en maintenant son régime.

En septembre 1951, elle revient dans le service à la suite d'une bronchite ; à l'examen on trouve la pression artérielle de 19,5/12,, l'urée sanguine de 0,72 et la protéinémie un peu basse, mais le rapport Alb./Glob. normal. Elle n'avait pas de glycosurie, mais la glycémie était à 6 gr./litre, on lui donne une dose de 100 unités d'Insuline et la glycémie baisse à 2 gr./l.

L'épreuve de la fonction rénale par l'élimination du rouge rénal était seulement 10 % après la deuxième heure. A la sortie la malade avait un régime de 150 gr. d'H.C. avec 30 unités d'Insuline le matin et 15 le soir.

Vers la mi-octobre 1951 la malade entre dans le service avec une bouffissure de visage et des paupières, avec inappétence et vomissements. La pression artérielle de 19,5/12,5 avec anémie et urée sanguine à 0,63 gr./litre.

Un matin, au réveil, la malade éprouve une cécité complète, on pense à une névrite optique d'origine toxique, ou à un oedème cérébral. On lui donne un goutte à goutte de glucose hypertonique à 30 %, avec l'Insuline, pour compenser cet oedème. Ce n'est qu'après le 8^{me} jour que la malade commence à lire comme auparavant. Le diabète est équilibré avec un régime de 230 gr. d'H.C. et 40 gr. de graisse et 20 gr. de protide, avec 20 unités d'Insuline le matin et 10 unités le soir. A cause de l'oedème croissant on lui donne le régime sans sel ; pendant le séjour l'urée sanguine monte à 1,37, mais revient au taux de 0,61 gr./l.

L'élimination du rouge rénal est seulement de quelques gouttes après la deuxième heure ; l'état de fond d'œil, diabétique et hypertensif, se maintient. La malade sort de l'hôpital, équilibrée.

En janvier 1952, elle revient dans le service avec des vomissements incoercibles, un oedème croissant, des râles dans les deux plages pulmonaires et un rythme de galop. La pression artérielle est à 22/11, l'urémie à 1,25 montant jusqu'à 2,25. Le CO₂ plasmatique était à 22 volumes au lieu de 55-65 chez le sujet normal. L'urine contient quelques globules rouges, des corps granuleux et quelques rares corps biréfringents. Elle fait à l'hôpital un coma hyperglycémique avec une glycémie de 12 gr./litre, maîtrisé par 850 unités d'Insuline. La malade présente quelques pertes de connaissance. Vers la fin de janvier 1952 surviennent des angoisses et des douleurs précordiales. On donne un diurétique mercurielle qui n'influence pas la diurèse qui était très réduite ; la malade meurt subitement très angoissée.

AUTOPSIE : *Cœur*, dilatation et hypertrophie cardiaque, avec infarctus antérieur et postérieur, récents.

Poumon : oedème aigu du poumon.

Rein : pâle, la capsule fibreuse difficile à détacher, découvrant une surface très irrégulière, granuleuse avec le paranchyme très pâle, corticale irrégulièrement amincie, limite cortico-médulaire peu nette.

Microscopiquement le rein présente une hyalinose énorme de la corticale presque tous les glomérules sont hyalinisés avec dépôts en boule, très marqués ; hyalinose très nette des artéριοles avec prolifération intinale et médiale ; donc le rein présentait la lésion de Kimmelstiel-Wilson.

Pancréas : petit, hyalinose énorme et dépôt hyalin dans les artères et artéριοles.

Cas N° V : A. AK. Homme de 49 ans, fils d'un père et d'une mère diabétiques, il y a 5 frères et sœurs, tous diabétiques et 5 demi-frères et demi-sœurs dont trois sont diabétiques.

C'est à l'âge de 28 ans, en 1933, que son diabète a été constaté ; à cette époque il était obèse (105 kg.), et malgré une polyurie et polydypsie il ne fut guère traité. Ce n'est que lorsqu'il eut commencé à souffrir de paresthésies qu'il recourut à l'Insuline (en 1941), d'abord à des faibles doses, puis à un nombre d'unité de plus en plus élevé. Il avait d'abord de l'hypoglycémie même avec 5-10 unités d'Insuline. Il ne supportait pas de l'Insuline Zn-Protamine, et dès 1945 il se fait en une injection 100 unités d'Insuline ordinaire i.m. quotidiennement. Les quantités de glycosurie sont inconnues mais qualitativement la réaction de Benedict a été très positive.

Dès 1949, le diabète a commencé de s'améliorer progressivement, alors qu'est apparue une albuminurie et que s'est installé une hypertension modérée de 18/9 et puis ce sont des oedèmes vespéraux, enfin une dyspnée à l'effort qui viennent compléter le tableau. Dès 1953, le taux de l'urémie atteint et même dépasse un gr./litre.

Le malade entre dans le service de la polyclinique médicale, en juillet 1954, pour dyspnée et asthme cardiaque. Son état s'aggrave rapidement tout d'abord l'urémie s'élève à 1,60 gr./l. puis à 2, puis 2,5 gr./l. et lorsque la diurèse, restée longtemps suffisante, diminue, on voit apparaître des vomissements puis d'autres signes d'intoxication urémique. Une péricardite et une gastrite apparaissent ensuite suivies d'un état sub-délirant qui précéda de quelques jours une hyperthermie finale. L'urémie à la fin arrive à 7,8 gr./l. Durant toute la durée de son hospitalisation le diabète est resté absolument à l'arrière plan avec une glycémie quasi normale, et pas de glycosurie. Dans les urines, outre l'albuminurie (de 3 à 4 gr./l.) on a noté la présence constante de cylindres granuleux, puis cireux vers la fin. Pas de corps biréfringents.

L'examen ophtalmoscopique a montré une rétinopathie diabétique typique, sans signe de rétinopathie hypertensive. Les clearances rénales sont extrêmement mauvaises. La clearance de l'hyposulfite de Na était 5 (au lieu de 110-130), et la clearance du Para-Amino-Hippurate de Na était à 42 (au lieu de 500-700), donc une fonction rénale presque nulle.

Il existait aussi une anémie marquée de 2 millions et demi et 44 % d'Hb.

Les protides sanguines à 66 gr./l., la cholestérolémie était à 3,30 gr./l.

AUTOPSIE. — *Cœur* : Dilatation globale du cœur avec hypertrophie ventriculaire plus prononcée à droite qu'à gauche. Sclérose coronaire sténosante.

Péricardite fibreuse en voie d'organisation.

Pancréas : Atrophique de 40 gr., artériosclérose importante. Pas d'hyalinose ou fibrose des îlots de Langerhans.

Rein : Glomérulosclérose intercapillaire de KIMMELSTIEL-WILSON.

Cas N° VI : O. Z. Jeune fille de 29 ans diabétique depuis l'âge de 9 ans, mal suivie et mal traitée. Elle déclare qu'elle a reçu 50 unités d'Insuline N.P.H./jour d'une manière irrégulière. Coma diabétique à l'âge de 15 ans. Cécité récente à la suite d'hémorragie du vitré à gauche.

En novembre 1954, à la suite d'un surdosage involontaire d'Insuline, elle entre dans un coma hypoglycémique avec une glycémie de 0,47 gr./l., ce qui est la cause de son entrée à la Polyclinique de Médecine.

2 jours après le coma, sa glycémie est de 6 gr./l. et exige l'administration de 150 unités d'Insuline d'une manière fractionnée. La malade présente un oedème modéré des membres inférieurs, une albuminurie de 1 gr./l., une hypertension labile entre 19,5/13 et 11/6 et une cholestérolémie de 3,55 gr./l. La clearance de l'Hyposulfite de Na était à

34 et celle du Para-amino-hippurate de Na à 478. On voit donc une réduction importante et élective de la filtration glomérulaire sans altération de l'excrétion tubulaire. On conclut à la présence d'une glomérulosclérose intercapillaire au début. Elle sort de l'hôpital en décembre 1954.

En juin 1955, elle entre de nouveau dans le service, à la suite des nausées intenses et des vomissements bilieux. On observe alors une femme en état de nutrition médiocre, avec une dyspnée d'effort et de décubitus et un souffle systolique rapeux au mésocarde et à la base. La tension artérielle est à 19,5/10,5. Elle a des douleurs constrictives à l'épigastre, et est désorientée dans le temps.

Les examens de laboratoire montrent un azote total non protéique de 73 mgr./l., des protides totaux à 56 gr./l. avec une inversion de rapport Alb./Glob., la glycémie est à 1,93 gr./l., le sodium plasmatique à 135 m.équ./l., le potassium à 6 m.équ./l., le chlore plasmatique à 92 m.équ., la vitesse de sédimentation à 114/141 et une leucocytose de 13100 avec une déviation à gauche ; l'albuminurie est à 2,5 gr./l., la glycosurie de 0 à 8,5 gr./l. A l'examen ophtalmologique on trouve un décollement rétinien à droite et une papille floue surtout de côté nasal à gauche avec nombreuses hémorragies des foyers exsudatifs et une grosse opacité du vitré.

La malade décède brusquement le lendemain.

AUTOPSIE. — *Pancréas* : assez petit, mais d'aspect et de couleur normal.

A l'examen microscopique, on est frappé par la pauvreté extrême du tissu en îlots de Langerhans. Les îlots présents ne montrent pas de modification importante. Il y a une artériosclérose importante.

Rein : Capsule fibreuse, un peu épaissie. La surface rénale très pâle, montre des nombreuses nodules blanchâtres légèrement surélevées.

A l'examen microscopique un grand nombre des glomérules sont complètement hyalinisés. Dans d'autres glomérules on voit une hyalinose qui par endroit est plutôt diffuse, et dans d'autres, forme des boules typiques de KIMMELSTIEL-WILSON. Il y a également une très grosse hyalinose des parois artériolaires.

Cas N° VII : E. Z. Femme de 71 ans entre dans le service en février 1951 pour une hypertension, un ancien diabète et une insuffisance cardiaque.

C'est en 1947, à l'âge de 67 ans, qu'on a découvert chez elle un diabète bénin, puisque le régime seul a été suffisant jusqu'à 1949 pour l'équilibrer.

En même temps que le diabète, apparaît une hypertension qui oblige la malade à faire un séjour dans le service en septembre 1949.

On constate alors une hypertension à 22/13 avec surcharge ventriculaire gauche, un diabète gras avec 30 unités de l'Insuline Zn-Protaïne, une rétinopathie artérioscléreuse et diabétique, des traces d'albumine dans l'urine et des épreuves rénales satisfaisantes.

Depuis sa sortie de l'hôpital, en 1949, elle a continué son régime jusqu'au mois d'août 1950, mais comme sa glycémie a été toujours normale, elle cesse l'emploi de l'Insuline.

A partir de novembre 1950 des signes de décompensation cardiaque apparaissent, l'hypertension n'est influencée par aucune thérapeutique vaso-dilatatrice et la digitale est mal tolérée. Une bronchite et les troubles digestifs compliquent la situation, ce qui fait entrer la malade dans le service.

A l'entrée, en février 1951, la tension artérielle était à 28/12,5, puis se maintient après aux alentours de 24/12. Un gros souffle systolique est audible et l'E.C.G. montre une surcharge ventriculaire gauche.

L'examen ophtalmoscopique montre une rétinopathie hypertensive et diabétique avec nombreux foyers hémorragiques et dégénératifs.

L'urée sanguine à 0,26 gr./l., la glycémie à 0,77, pas de glycosurie, protides totaux étaient 72 gr./l. descendant après à la fin du séjour à 62 gr.

La cholestérol plasmatique était augmentée à 2,50 gr./l., une anémie à 3 millions de globules rouges résistant aux thérapeutiques martiales.

Durant son séjour de cinq mois à l'hôpital, elle développe une grosse insuffisance cardiaque, avec œdèmes des membres inférieurs et supérieurs (dos des mains) une albuminurie de 9 gr./l. arrivant à 11 gr./l. et on trouve en plus de quelques cylindres granuleux, à plusieurs reprises, des corps biréfringents dans l'urine.

L'examen des fonctions rénales était médiocre, rouge rénal à 25 %.

La clearance de l'hyposulfite de Na était à 32 (au lieu de 110-130), et la clearance du Para-Amino-Hippurate de Na à 203 (au lieu de 500-700) ; on voit donc une grosse insuffisance rénale, avec prédominance de l'atteinte glomérulaire. La tension artérielle reste toujours élevée, l'urémie monte de 0,26 à 0,99 gr./l. et la malade meurt par insuffisance cardiaque et urémie.

En raison de son diabète, de l'hypertension, de l'œdème et de l'albuminurie, de l'atteinte des fonctions rénales et de la présence des corps biréfringents dans l'urine, on fait le diagnostic de la glomérulosclérose intercapillaire. Mais l'examen anatomo-pathologique n'a pas été fait ; on n'a pas la confirmation de diagnostic par autopsie.

Cas N° VIII : P. S., homme de 26 ans, fils d'une mère diabétique. A l'âge de 8 ans, après une période de polydipsie et d'amaigrissement,

on pose le diagnostic de diabète. Il avait une glycosurie au dosage qualitatif. A 9 ans on lui prescrit de l'Insuline. A 12 ans un retard de croissance s'est manifesté, la succession des étapes de la puberté s'est effectuée au ralenti et s'est arrêtée avant la maturité. A l'âge de 24 ans il présente des épisodes d'hypoglycémie, avec parfois pertes de connaissance et convulsions. Dès lors il est équilibré avec 40 unités d'Insuline-retard. A 25 ans on constate chez lui une albuminurie de 3 gr./l. et une hypertension de 27/14,5. La vue a baissé graduellement à cause d'un glaucome bilatéral. La cholestérolémie était à 2,90 gr./l. ; on ne trouve pas de corps biréfringents dans son urine.

A l'examen des fonctions rénales, il montre une clearance d'hypo-sulfite de Na à 15 et celle de para-amino-hippurate de Na à 88 ; on voit donc une atteinte massive et globale des fonctions rénales.

Le status endocrinien met en évidence un hypopituitarisme avec un nanisme, une grande sensibilité à l'Insuline et une immaturité. Au point de vue rénal, à cause de son diabète, de l'albuminurie, de l'hypertension et des examens de la fonction rénale, on pose le diagnostic de glomérulosclérose du type KIMMELSTIEL-WILSON.

Cas N° IX : W. F. Homme de 53 ans, chez qui à l'âge de 38 ans (1936) à l'occasion d'un anthrax et d'une obésité, on découvre le diabète. De 1936 à 1951, il a continuellement négligé son diabète, il a fait de l'Insuline au petit bonheur et pour de courtes durées. En mars 1951, à part les signes de diabète, il présente une tension artérielle de 17,5/7 ; glycémie de 1,90 glycosurie de 30 gr./jour, albuminurie de 1,94/l. et cholestérolémie de 2,50. Le fond d'œil montre des nombreux foyers blancs dégénératifs et de nombreuses hémorragies. On lui prescrit 10 unités d'Insuline/jour et puis entre 1951 et 1954 on augmente la dose jusqu'à 20 unités/jour. La tension artérielle monte à 22/10. On a découvert en 1953 des corps biréfringents dans son urine.

La fonction rénale montre une clearance de l'hypo-sulfite de Na à 93 et celle de para-amino-hippurate à 392, donc une lésion discrète (1/4) de la filtration glomérulaire et une réduction plus marquée (1/3) de flux plasmatique rénal.

Cas N° X : M. J. Femme de 54 ans, chez qui on trouve une glycosurie de 40 gr./l. en mars 1952 après une soif intense et une conjonctivite. La tension artérielle était de 15/10, glycémie de 2,50 gr./l. Avec un régime de 150 gr. d'hydrate de carbone et 16 unités d'Insuline/jour on parvient à l'équilibrer.

En mai 1953, elle présente des diabétides suppurées du dos et une légère albuminurie. On lui prescrit 25 unités d'Insuline-Zinc-Prota-mine/jour.

En octobre 1953, la tension artérielle était 20/10, une albuminurie de 5 gr./l. et urée sanguine de 0,60, glycémie de 1,89 et la glycosurie de 10 gr./l.

En mars 1954, on constate chez elle une rétinopathie diabétique grave, l'aspect des artères rétiniennees ressemblait à une lésion du type KIMMELSTIEL-WILSON.

La clearance de l'hyposulfite de Na était à 85 et celle de para-amino-hippurate à 570, ce qui montre une légère réduction de la filtration glomérulaire avec le flux plasmatique normal, on conclut à un début de la lésion de KIMMELSTIEL-WILSON.

En octobre 1954, dans un autre séjour dans le service, elle montre presque tous les signes de syndrome de KIMMELSTIEL-WILSON ; avec une amélioration manifeste de son diabète (glycémie de 1,50, sans glycosurie et sans insuline).

Cas N° XI : M. D. Femme de 70 ans, chez qui on a trouvé un diabète bénin depuis 5 ans. Pas d'Insuline, un régime seul était suffisant, et après elle a élargi elle-même son régime.

Elle entre à l'hôpital pour insuffisance cardiaque et contrôle de son diabète. On trouve une tension artérielle de 20/10, une glycémie de 1,39 gr./l., une cholestérolémie de 1,58, une urémie de 0,37 montant à 0,52 et 0,62 gr./l., des protides totaux de 67,7 gr./l. et on a eu une fois une glycosurie de 9 gr./l., mais une albuminurie persistante de 3 à 8 gr./l. L'examen ophtalmoscopique montre une sclérose intense des vaisseaux sanguins avec quelques rares hémorragies en piqure de puce.

A l'examen de fonction rénale, on trouve un rouge rénal à 45 % et la clearance de l'hyposulfite de Na à 79 et celle de la para-amino-hippurate de Na à 436. On voit une réduction plus forte pour la filtration glomérulaire que pour le flux plasmatique rénal.

3) DISCUSSION DES CLEARANCES :

Les résultats des 12 clearances pratiquées chez ces 11 sujets sont rappelés dans le tableau suivant :

	No	Sexe	Age	Clearance Hyposulfite de Na	Clearance de P.A.H.	Filtration fraction
J.D.	1	F	70	28	175	0,165
A.M.	2	F	61	25	89	0,280
M.T.	3	F	51	55	534	0,103
				31	226	0,137
U.B.	4	F	26	19	128	0,149
A.AK.	5	M	49	5	42	0,119
O.Z.	6	F	29	34	478	0,071
E.Z.	7	F	71	32	203	0,157
P.S	8	M	26	15	88	0,170
F.W.	9	M	53	93	392	0,262
J.M.	10	F	54	85	570	0,149
M.D.	11	F	70	79	436	0,182
Valeurs normales				110-130	500-700	0,17-0,23

On constate que la filtration glomérulaire est réduite chez tous les malades à des degrés divers : dans 9 cas, cette réduction est si importante que les chiffres obtenus représentent moins de la moitié des valeurs normales ; chez 3 sujets seulement, qui sont tous actuellement vivants, l'abaissement de la clearance du thiosulfate est plus discrète.

En revanche, la clearance du P.A.H. donne des résultats très variés : en 4 occasions, elle est normale ou à peine abaissée (au-dessus de 400), dans 3 cas elle est fortement réduite (au-dessous de 100) ; deux d'entre eux ont été examinés dans la période terminale de leur affection, en présence d'une insuffisance rénale sévère ; dans le troisième (cas N° 2), un infarctus récent du myocarde peut expliquer la réduction massive du flux plasmatique rénal. Dans les 5 autres examens, la clearance du P.A.H. se trouve entre 100 et 400.

Il en résulte que la filtration-fraction qui, comme nous l'avons dit précédemment, est le rapport entre la filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal, se trouve abaissée 9 fois sur 12 (entre 0,07 et 0,17) ; dans 2 cas, elle est au-dessus des limites de la normale (0,26 et 0,28) et en 1 occasion est située dans les normes (0,182).

Si nous considérons uniquement les examens pratiqués chez les malades dont le diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire est

indiscutable puisqu'il a été confirmé par l'autopsie, nous voyons que la filtration-fraction y est abaissée dans tous les cas sauf un (N° 2) ; nous avons précédemment donné l'explication vraisemblable de cette exception.

Il semble donc qu'une réduction de la filtration-fraction, qu'elle soit due à une atteinte isolée ou prédominante de la filtration glomérulaire, représente la formule habituelle de l'insuffisance rénale, dans la glomérulosclérose intercapillaire.

Un exemple illustre remarquablement cette opinion :

Dans notre observation N° 3, deux clearances ont été pratiquées à 6 mois d'intervalle ; lors de la première exploration, le 12 novembre 1951, la filtration glomérulaire était abaissée (55 cc), alors que le flux plasmatique rénal était conservé (534 cc) ; le 24 avril 1952, l'état fonctionnel s'était fortement aggravé : la clearance de l'hyposulfite est tombée à 33 cc, celle du P.A.H. à 226. Dans les deux examens, la filtration-fraction est nettement réduite (0,103 et 0,137), par atteinte tout d'abord isolée, puis prédominante de la filtration glomérulaire.

Un autre argument, d'ordre statistique, vient également appuyer notre opinion :

Parmi les 80 diabétiques chez lesquels l'examen des fonctions rénales par la méthode des clearances a été pratiqué, des résultats très divers ont été trouvés ; tantôt la capacité fonctionnelle du rein est parfaitement conservée (10 cas) ; tantôt la filtration glomérulaire est normale et le flux plasmatique rénal abaissé (14 cas) ; tantôt la réduction frappe uniquement la filtration glomérulaire (5 cas) ; tantôt enfin les deux clearances sont diminuées de façon soit parallèle (13 cas), soit prépondérante pour le P.A.H. (31 cas), soit pour l'hyposulfite (7 cas).

Dans ces 80 explorations, nous ne trouvons donc un abaissement de la filtration-fraction qu'en 12 occasions ; or, parmi ces 12 examens, 6 correspondent à des malades chez lesquels la glomérulosclérose intercapillaire a été confirmée par l'autopsie, un concerne le sujet dont nous avons précédemment rapporté l'histoire (N° 7), pour lequel le diagnostic de néphropathie de KIMMELSTIEL-WILSON est très vraisemblable. Quant aux 5 autres sujets, ils ne présentent pas le tableau complet du syndrome de KIMMELSTIEL, mais un stade initial de cette complication n'est nullement exclu pour eux ; l'avenir seul pourra en apporter la preuve.

En revanche, parmi les 68 diabétiques, pour lesquels l'épreuve des clearances a mis en évidence une filtration-fraction normale ou élevée, nous ne trouvons qu'un exemple où l'autopsie ait donné la certitude de la glomérulosclérose intercapillaire ; c'est l'observation N° 2, dont nous avons déjà fait mention.

CONCLUSIONS

Les résultats de l'exploration rénale par la méthode des clearances, que nous avons pratiquée chez de nombreux diabétiques, nous mènent à penser que la glomérulosclérose intercapillaire de KIMMELSTIEL et WILSON se traduit par une altération bien caractéristique des capacités fonctionnelles du rein.

Dans une phase initiale, la clearance de l'hyposulfite de sodium est seule réduite, exprimant une diminution isolée de la filtration glomérulaire.

Ultérieurement, la clearance du P.A.H. s'abaisse à son tour, entraînant la réduction du flux plasmatique rénal ou de l'excrétion tubulaire, mais la perturbation de cette clearance reste toujours moindre que celle de l'hyposulfite ; il en résulte une constante diminution de la filtration-fraction.

Ces constatations concordent avec les opinions de BUCHT et ses collaborateurs, de HILDERN, de HOGEMAN et de CORCORAN et ses collaborateurs, qui ont examiné par la méthode des clearances de nombreux diabétiques atteints du syndrome de KIMMELSTIEL-WILSON, mais dont ils n'ont pas eu la preuve histologique.

En revanche, nos résultats diffèrent de ceux de ROBERTSON et ses collaborateurs, qui, sur 10 cas examinés, trouvent la filtration-fraction élevée 6 fois et normale 4 fois. RIFKIN et ses collaborateurs relèvent également une augmentation de la filtration-fraction dans la seule observation qu'ils publient en détails. Cependant la confirmation anatomique du diagnostic de glomérulosclérose intercapillaire n'a pas été obtenue dans tous ces cas. Les seuls sujets pour lesquels un diagnostic histologique est certain sont 2 cas autopsiés de ROBERTSON, qui, tous deux, avaient une filtration-fraction élevée, et les 8 cas de BRUN et ses collaborateurs, qui ont subi une biopsie rénale ; parmi ceux-ci, la filtration-fraction était normale dans 6 cas et abaissée dans les 2 autres. De notre côté nous pouvons faire état de 7 examens, chez 6 malades pour lesquels la glomérulosclérose intercapillaire a été ultérieurement trouvée à l'autopsie ; en 6 occasions sur 7, la filtration-fraction était nettement au-dessous des valeurs normales.

La trouvaille d'une réduction élective ou prépondérante de la filtration glomérulaire n'a d'ailleurs rien d'étonnant lorsque on pense à l'aspect histologique de la néphropathie de KIMMELSTIEL-WILSON, caractérisée par une hyalinose purement glomérulaire.

Si nous considérons donc un abaissement de la filtration-fraction comme caractéristique de la glomérulosclérose intercapillaire, nous n'en faisons cependant pas un critère pathognomonique du diagnostic.

D'une part, en effet, une réduction isolée de la filtration glomérulaire peut être provoquée par d'autres altérations rénales, par exemple une glomérulite banale, rare il est vrai chez les diabétiques ; un effondrement des deux clearances, glomérulaire et tubulaire, avec parfois abaissement de la filtration-fraction, a été observé dans le stade terminal d'une glomérulonéphrite ou d'une pyélonéphrite.

D'autre part, un diabétique atteint de glomérulosclérose intercapillaire peut se trouver dans des conditions circulatoires qui modifient les capacités fonctionnelles de son rein ; ainsi, dans le seul de nos cas qui avait une filtration-fraction élevée un infarctus récent du myocarde, en diminuant le débit cardiaque, explique facilement une réduction du flux plasmatique rénal.

Nous pensons que la méthode des clearances est surtout utile dans le diagnostic précoce de la néphropathie de KIMMELSTIEL et WILSON et qu'elle permet de distinguer, avec une grande probabilité, les sujets qui en sont atteints, des nombreux diabétiques présentant une hypertension banale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, A.C. « *So called intercapillary glomerulosclerosis-lesion associated with diabetes, morphogenesis and significance.* » Arch. Path. 32. 33. 1941.
2. ASTHON, N. « *Vascular changes in diabetes with particular reference to the retinal vessels.* » Brit. Jour. Ophth. 33. 407-441, 1949.
3. BELL, E.T. « *Renal vascular disease in diabetes mellitus.* » Diabetes, 2. 376-389, 1953.
4. BECKER, B. « *Diabetic retinopathy.* » Ann. Int. Med. 37. 273-289, 1952.
5. BRATTON, A.C., and MARSHALL, E.K. « *New coupling component for Sulfanilamide determination.* » J. Biol. Chem. 128. 537, 1939.
6. BRUN, C., CORARSEN, H., HILDERN, T., and IVERSEN, P. « *Diabetic nephropathy, kidney biopsy, and renal function tests.* » Amer. Jour. Med. 15. 187-197, 1953.
7. BUCHT, H., WERKO, L., and EK, J. « *Renal function studies in diabetic nephropathy.* » Nord. Med. 49. 468-470, 1953.
8. CORCORAN, A.C., TAYLOR, R.D., and PAGE, I.H. « *Functional patterns in renal disease.* » Ann. Int. Med. 28. 560-582, 1948.
9. DANA, G.W., EVERSOLE, S.L., and ZUBROD, C.G. « *Hyperglycemia and its relationship to diabetic retinites and glomerular nodules.* » Bull. Jour. Hopkins Hospital, 90. 98-99, 1952.
10. FRIEDENWALD, J.S. « *Diabetic retinopathy.* » JAMA. 150. 969-971, 1952.
11. GOLDRING, W. and CHASIS, H. « *Hypertension and hypertensive disease.* » The commonwealth Fund, New-York, 1944.
12. HILDERN, T. « *Glomerular filtration and maximum tubular excretory capacity in diabetic nephropathy.* » Scand. Jour. Chim. and Lab. investigation. Vol. 1, 4. 284-286, 1949.
13. HOGEMAN, O. « *Renal function in diabetic nephropathy.* » Acta. Med. Scand. Supp. 216, B. 1-16, 1948.
14. KIMMELSTIEL, P. and WILSON, J.L. « *Intercapillary lesion of kidney.* » Amer. Jour. Path. 12. 83-98, 1936.
15. KIMMELSTIEL, P. and PORTER, W.B. « *Intercapillary glomerulosclerosis.* » New England Med. Jour. 233. 876-879 et 908-912, 1948.
16. MANN, G.V., GARDNER, C. and ROOT, H. « *Clinical manifestation of intercapillary glomerulosclerosis in diabetes mellitus.* » Amer. Jour. Med. 7. 3-14, 1949.

17. MARTIN, E. et ALPHONSE, P. « *La glomérulosclérose diabétique, syndrome de Kimmelstiel et Wilson.* » Paris, Méd. 36. 364, 1946.
18. MOINAT, P., SCHEIDEGGER, J.J., BUZZI, C. et BERTHOUD, E. A paraître.
19. NEWMAN, E.V., GILMAN, A. and PHILLIPS, F.S. « *Renal clearance of thiosulfate in man.* » Bull. Johns Hopkins Hosp. 79. 229, 1946.
20. PORTSBORG PETERSON and LONDBACK, K. « *Filtration and glomerular Tm in late diabetes mellitus.* » Sand. Jour. Clinic. and Lab. Investigation. 1. 346-347, 1949.
21. RIFKIN, H., LEITER, L. and BERKMAN, J. « *Diabetic glomerulosclerosis the specific renal disease of Diabetes mellitus.* » CHARLES C THOMAS Publisher. Springfield. Illinois, U.S.A. 1952.
22. ROBERTSON, G.A., GRAY, C.H. and BAYNES, A.H. « *Renal function in diabetic nephropathy.* » Arch. Int. Med. 87. 570-582, 1951.
23. SMITH, H.W. « *Physiology of the kidney.* » Oxford Press, New-York, 1937.
24. THERNOE, P. « *Renal function in diabetic mellitus.* » Nord. Med. 45. 630-633, 1951.
25. WILSON, G.L., ROOT, H. and MARBLE, A. « *Diabetic nephropathy, Clinical syndrome.* » New England Jour. Med. 245. 513-517, 1951.
26. ZUBROD, C.G., EVERSOLE, S.L. and DANA, G.W. « *Amelioration of diabetes and rarity of acidosis in patients with Kimmelstiel-Wilson lesion.* » New England Jour. Med. 245. 518-526, 1951.

